

寛解 7 年後，発熱・関節症状で再燃し急性腎障害を呈した PR3-ANCA 陽性腎限局型多発血管炎性肉芽腫症(GPA)の 1 例

川本進也*¹ 甲田 亮*¹ 吉野篤範*¹ 竹田徹朗*¹
上田善彦*²

A case of PR3-ANCA positive granulomatosis with polyangiitis recurrent with acute kidney injury after 7 years remission

Shinya KAWAMOTO *¹, Ryo KODA *¹, Atsunori YOSHINO *¹, Tetsuro TAKEDA *¹, and Yoshihiko UEDA *²

*¹Department of nephrology, *²Department of pathology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, Saitama, Japan

要 旨

症例は 62 歳，男性。7 年前に発熱，腎機能障害，PR3-ANCA 高値(864 EU)を呈し，他医でステロイド療法にて尿所見および Cr 値は正常化し，寛解状態に入りステロイド漸減されプレドニゾロン(PSL)5 mg/day で経過観察されていた。その後 7 年間 PR3-ANCA は陰性化することなく弱陽性であった。入院 1 カ月前から全身の関節痛，熱発，倦怠感，食欲不振が出現し，2 週間後には尿蛋白，尿潜血，クレアチニン(Cr)上昇(1.8 mg/dL)，CRP 高値(30.1 mg/dL)も呈し当院紹介入院した。入院時，関節痛，発熱，および Cr の更なる上昇(2.8 mg/dL)，PR3-ANCA 高値(>300 U/mL)を呈し，腎生検で pauci-immune type の著明な半月体形成性壊死性腎炎と尿細管・間質障害および小葉間動脈周囲に肉芽腫を認めた。上気道，肺には所見なく腎限局型多発血管炎性肉芽腫症(GPA)と診断した。ステロイドパルス療法後速やかに発熱，関節症状は改善した。腎機能も Cr は最高 7.5 mg/dL まで上昇したが，その後利尿がつき 2 週間後には Cr 1.8 mg/dL まで改善した。パルス後 PSL 40 mg/day で 4 週間，その後漸減時にシクロホスファミドを追加し 8 週目に PSL 20 mg/day となり Cr 1.5 mg/dL，PR3-ANCA 244 U/mL まで改善し退院。以後 PSL 漸減し 2 年後には PSL 10 mg で Cr 1.2~1.4 mg/dL，PR3-ANCA 40 U/mL で安定している。

本邦では PR3-ANCA 陽性の多発血管炎性肉芽腫症(GPA)は MPO-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎に比べ少なく，本例はそのなかでも上気道・肺症状を呈さない腎限局型で発症・再発した稀な 1 例と考えられる。組織学的にも腎臓に壊死性半月体形成性糸球体腎炎だけでなく肉芽腫性血管炎も認めており，貴重な症例と考えられた。

A 62-year-old-Japanese man had a history of probable granulomatosis with polyangiitis(GPA)from 7 years previously, showing kidney and vasculitis symptoms with PR3-ANCA(864 EU)without renal biopsy. Remission with normalization of renal function and urinary findings was induced by corticosteroid therapy. Prednisolone(PSL)was tapered to 5 mg/day and maintained for 6.5 years with a low positive titer of PR3-ANCA. After 7 years of remission, he was referred to our hospital because of arthralgia, fever, general fatigue and appetite loss with apparent urinary abnormality, increased serum Cr(1.8 mg/dL)and C reactive protein(CRP : 30.1 mg/dL). On admission, he showed a high titer of PR3-ANCA(>300 U/mL). Renal biopsy demonstrated the existence of the pauci-immune type of severe crescentic necrotizing glomerulonephritis, tubulo-interstitial damage and perivascular granuloma. He was diagnosed as relapse of GPA(kidney-localized type)without upper respiratory tract(E)and

lung (L) symptoms. Accordingly, he received steroid pulse therapy leading to improvement of these symptoms and renal function. Oral PSL at the dosage of 40 mg/day was administered after steroid pulse therapy, and then tapered to 20 mg/day. Cyclophosphamide was added within 8 weeks. He was discharged 8 weeks after treatment with a decreased level of Cr (1.5 mg/dL) and PR3-ANCA (244 U/mL). After discharge, PSL was tapered to 10 mg/day during the course of stability resulting in a further improved level of Cr (1.2 mg/dL), PR3-ANCA 40 U/mL in the outpatient clinic.

In Japan, PR3-ANCA-positive GPA has a lower incidence than MPO-ANCA-positive microscopic vasculitis. In GPA, the kidney-localized (K) type without upper respiratory tract (E, L) symptoms is rare. Histologically, not only necrotizing crescentic glomerulonephritis but also perivascular granuloma in the kidney are very rare and interesting.

Jpn J Nephrol 2014 ; 56 : 1097-1103.

Key words : PR3-ANCA, Wegener's granulomatosis, granulomatosis with polyangiitis, kidney-localized

緒 言

2011年のChapel Hillコンセンサス会議(CHCC)において血管炎の新たな病名が提唱された。これまでWegener肉芽腫症と呼ばれていた肉芽腫性血管炎はgranulomatosis with polyangiitis (GPA)への変更が提案¹⁾され、それに対応して、厚生労働省研究班では、GPAの日本語病名を「多発血管炎性肉芽腫症」と提案し変更された。

本症は1939年ドイツの病理学者Friedrich Wegenerによって報告²⁾された疾患で、鼻、中耳、肺に肉芽腫性炎症を生じ、毛細血管、細動脈、小動脈などの中～小血管に主に病変がある壊死性血管炎を伴う全身性炎症性疾患で、壊死性糸球体腎炎の合併を伴うことが多い。54～74%でPR3-ANCA陽性³⁾でPR3-ANCAの上昇は疾患の再燃に関与するとされている。MPO-ANCAでは壊死性小血管炎像が目立つのに対して、PR3-ANCAでは壊死性小血管炎とともに炎症性肉芽腫を伴うことが特徴とされ、上気道(E)、肺(L)に認められる。腎臓(K)では壊死性糸球体腎炎が主で、炎症性肉芽腫の報告^{4,5)}はきわめて稀である。1998年修正の多発血管炎性肉芽腫症(GPA)(旧名 ウェゲナー肉芽腫症)の厚生省難治性血管炎診断基準でもE, L, Kのすべての症状が揃っているものを全身型とし、通常、E, L, Kの順で症状を呈してくるとされている。そのなかで、E, Lのうち単数もしくは2つの臓器にとどまる例を限局型というが、K限局のものについては定義されていない。

今回われわれは、PR3-ANCAは完全に陰性化はしなかったものの、7年間の腎機能および尿所見、炎症所見(CRP)の正常化という臨床的な寛解の後に、発熱、関節症状といった血管炎症状で急激に再燃し急性腎不全を呈したPR3-ANCA陽性のGPAを経験した。本邦では、PR3-ANCAは陰性で急速進行性腎炎(RPGN)を呈するGPAやPR3-

ANCA陽性でも、E, L所見が中心で腎症(K)を呈していない上気道限局型GPAは多い⁶⁾ものの、PR3-ANCA陽性でRPGNを呈するGPAはそれほど多くない。そのなかでも腎限局型のGPAはきわめて稀である。腎肉芽腫はルーチンの腎生検で6%未満に尿細管間質にみられるといわれている⁷⁾。また、GPA症例の3%未満で腎臓に肉芽腫を認めるが、それらの多くはサルコイドーシスや結核などによるもので血管炎と直接の関連のあるものは少ないとの報告⁵⁾もある。本症例は、PR3-ANCAは発症から7年間の臨床的な寛解状態で、経過中も完全に陰性化せず、再燃時に急上昇しステロイド療法で臨床症状の改善とともに低減した。PR3-ANCAが臨床症状と並行して推移し、再燃への関与が考えられた貴重な症例と思われるので文献的考察を併せて報告する。

症 例

患 者 : 62歳, 男性

主 訴 : 全身関節痛, 倦怠感, 食欲不振

現病歴 : 7年前に発熱のため前医を受診し、腎機能障害とPR3-ANCA 864 EUを指摘された。同院で腎生検は施行されなかったが、腎症状(K)と血管炎症状(V)および検査所見より厚生省難治性血管炎分科会の診断基準でprobable GPAと診断され、デキサメタゾン内服(Max 12 mg/day : PSL換算約72 mg/day)にて治療開始された。このときCrは4.0 mg/dLまで上昇したが、治療に速やかに反応して寛解(尿所見, Cr, CRPの正常化)導入され1カ月後に退院。以後外来でPSL漸減され、10カ月後には5 mg/dayまで漸減され、以後同量で7年間再燃することなく安定して経過していた。この間MPO-ANCAは一貫して陰性であったが、PR3-ANCAは陰性化することなく弱陽性で推移していた。

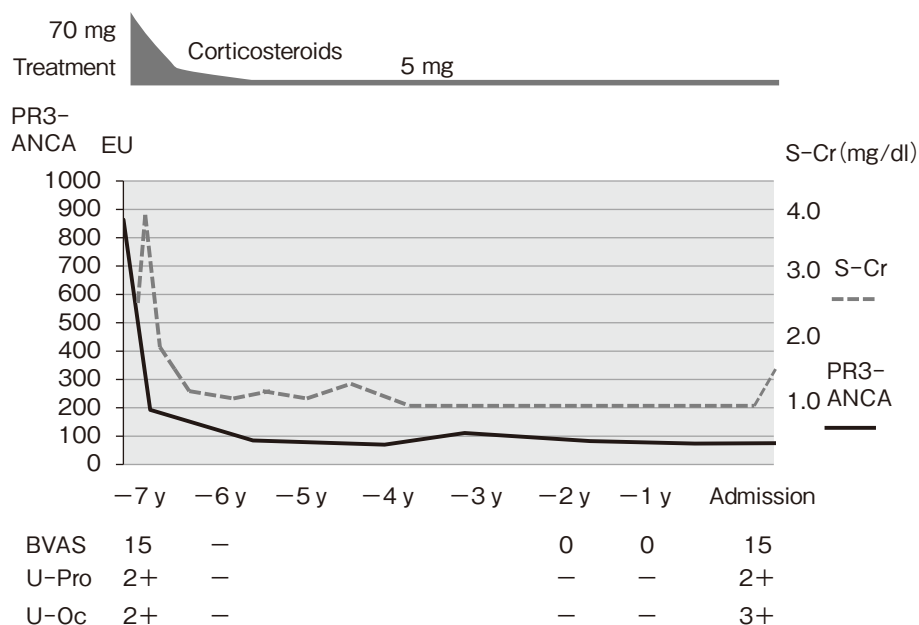


Fig. 1 Clinical course 1 (Before admission)

入院1カ月前から全身の関節痛、連日の38°C前後の発熱、倦怠感、食欲不振が出現し感冒薬で対処されていたが改善せず、その2週間後には尿蛋白(2+)、尿潜血(3+)、urea nitrogen (UN)/Cr 39.9/1.8 mg/dL、CRP 30.1 mg/dLと原疾患の再発が疑われ、体重減少、起床も困難な状態となり紹介入院となった。発症から当院紹介入院までの経過をFig. 1に示す。

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：姉；関節リウマチ

入院時現症：意識清明、身長176 cm、体重61.5 kg、血圧110/69 mmHg、脈拍67/min、体温36.3°C、全身状態；関節の腫脹・疼痛で起床も困難な状態、胸部異常なし。腹部平坦、軟。肝腫大(+)、右鎖骨中線上に5 cm 触知、表面平滑、やや鈍、弾性比較的軟。脾腫(-)。上下肢；両側肘・膝の関節痛・圧痛・熱感あり、発赤・腫脹なし、その他の関節に所見なし。浮腫なし。

検査所見 (Table)：WBC 20,200/ μ L、CRP 23.5 mg/dLと強い炎症所見を認め、尿蛋白(2+)、潜血(3+)、尿沈渣ではRBC 50~99/HPF、WBC 50~99/HPFでFeNa 5.7%と腎性腎不全の所見を示した。また、BUN 49 mg/dL、Cr 2.8 mg/dLと急速な腎機能低下およびPR3-ANCA >300 U/mLと高値を認めたが、MPO-ANCA、抗GBM抗体は陰性で免疫グロブリン、血清補体価は正常であった。

画像検査所見(Fig. 2)では胸部X線およびCTで肺に肉芽腫などを疑わせる所見は認めず、肝脾腫、両側の腎腫大を

認めた。また、耳鼻科での精査(CT、Fiberscope)では鼻には鞍鼻や鼻中隔穿孔、ポリープは認めず、上咽頭、下咽頭、喉頭など上気道には異常所見は認めなかった。

入院後経過：入院後3日目に行った腎生検像(Fig. 3)では19個の糸球体中4個に壊死性病変を認め、5個に細胞性半月体(Fig. 3a)を認め4個に全節性硬化を認めたが、メサンギウムの増殖は認めず、間質の線維化と尿管管の中等度の萎縮を認めた。血管系では小葉間動脈にfibrinoid壊死を認め、一部にはfibrinoid壊死した小動脈を中心とする肉芽腫性変化を認め、周囲の間質には炎症細胞の浸潤が目立った(Fig. 3b)。強拡大像では崩壊した血管壁を囲むepithelioid cellの集簇と炎症細胞の浸潤を認めた(Fig. 3c)。蛍光抗体法(IF)はpauci-immune typeで腎限局型のGPAと診断した。

入院後の経過をFig. 4に示す。急速進行性糸球体腎炎の診療ガイド⁸⁾に従い、ステロイドパルス療法、後療法として経口ステロイド(0.6~1.0 mg/kg/day) + 免疫抑制療法(CY 25~100 mg/day)で治療し、8週以内にPSL 20 mg/day以下に減量する方針とした。ステロイドパルス開始後直ちに関節痛、全身倦怠感といった症状は消失しCRPも改善したが、しばらくは利尿がつかずUN/CrはMax 118/6.7 mg/dLまで上昇したが、経口PSLに変更した頃から利尿が付き始めUN/Crも低下。PSL 40 mg/dayで4週後30 mg/dayに減量。この頃にはUN/Crは21/1.5 mg/dLまで改善しておりCY 50 mg/dayを追加。その後UN/Crはさらに改善し尿所見もほぼ正常化し、2カ月後にUN/Cr 23/1.2 mg/dL、

Table Laboratory findings on admission

Urine		Chemistry		Serology	
pH	5.5	T-Bil	0.55 mg/dL	CRP	23.5 mg/dL
SG	1.023	AST	16 IU/L	IgG	1,003 mg/dL
UP	(2+)	ALT	8 IU/L	IgA	241 mg/dL
	1.68 g/gCr	ALP	352 IU/L	IgM	102 mg/dL
US	(-)	γ GTP	51 IU/L	C3	93 mg/dL
UOB	(3+)	LDH	429 IU/L	C4	18.4 mg/dL
U β_2 M	523 ng/mL	Na	131 mEq/L	CH50	26.3 U/mL
UNAG	47.7 U/L	K	4.8 mEq/L	MPO-ANCA	< 10 U/mL
Sediment		Cl	98 mEq/L	PR3-ANCA	300 > U/mL
RBC	50~99/HPF	Ca	7.6 mg/dL	Anti GBM Ab	< 10
WBC	50~99/HPF	Pi	4.0 mg/dL	ANA	$\times 160$
FeNa	5.7 %	Ferritin	939 ng/mL		
CBC		BUN	49 mg/dL		
WBC	20,200/ μ L	Cr	2.8 mg/dL		
RBC	417×10^4 / μ L	eGFR	19 mL/min		
Hgb	12.0 g/dL	TP	5.1 g/dL		
Hct	34.7 %	Alb	1.93 g/dL		
Pit	14.6×10^4 / μ L				

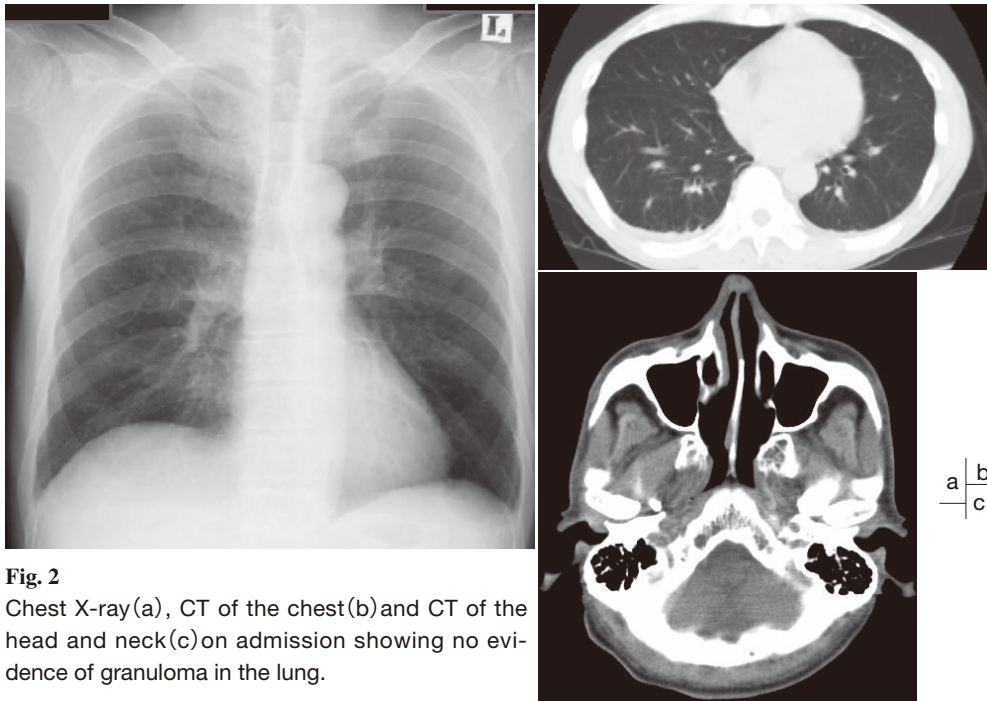


Fig. 2
Chest X-ray(a), CT of the chest(b) and CT of the head and neck(c) on admission showing no evidence of granuloma in the lung.

UP(-), U-OB(±)で退院。以後外来でPSL漸減し、2年経過した現在PSL10mg/dayで尿所見は陰性化したままCr 1.2~1.4 mg/dL, PR3-ANCA 40 U/mL弱で安定経過中であるが、前回同様PR3-ANCAの陰性化にまでは至っていない。

考 察

ANCA関連疾患の分類については旧来から American college of rheumatology (ACR)分類やCHCC, Lanham分類などがあり混同しやすかったが、WattsらはANCA associated vasculitis (AAV)とpolyarteritis nodosa (PAN)をアルゴリズム

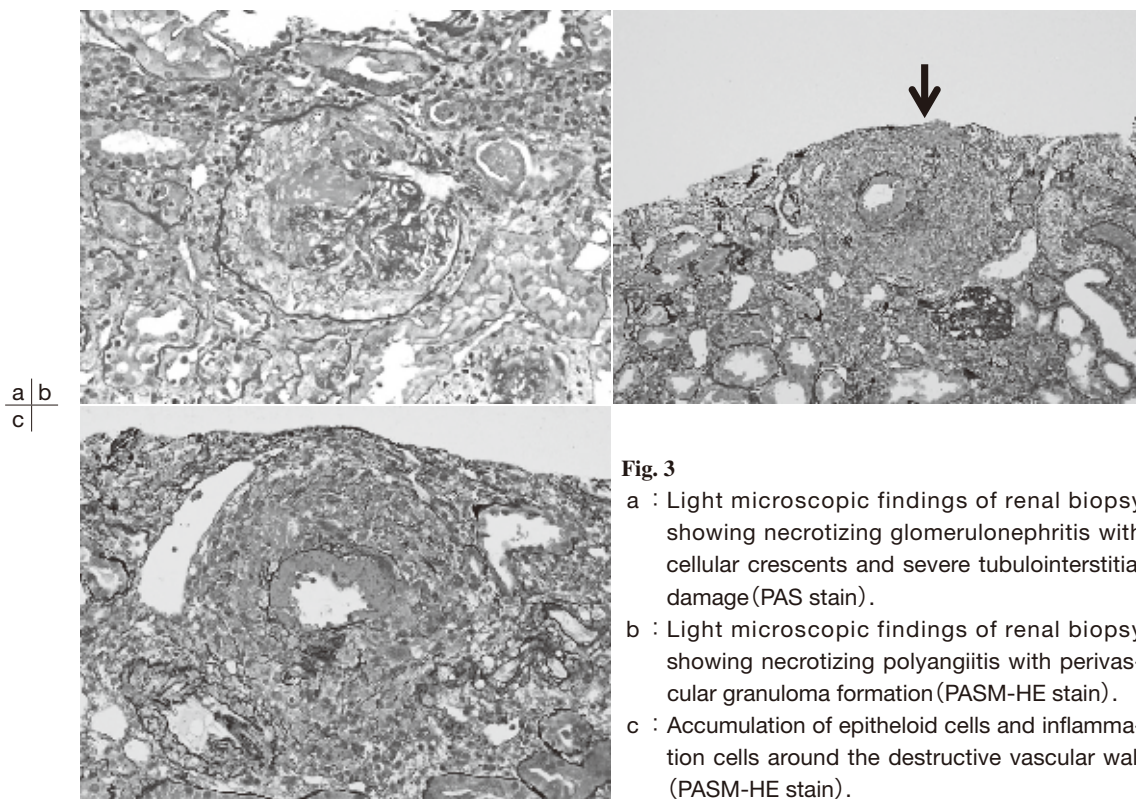


Fig. 3
 a : Light microscopic findings of renal biopsy showing necrotizing glomerulonephritis with cellular crescents and severe tubulointerstitial damage (PAS stain).
 b : Light microscopic findings of renal biopsy showing necrotizing polyangiitis with perivascular granuloma formation (PASM-HE stain).
 c : Accumulation of epithelioid cells and inflammation cells around the destructive vascular wall (PASM-HE stain).

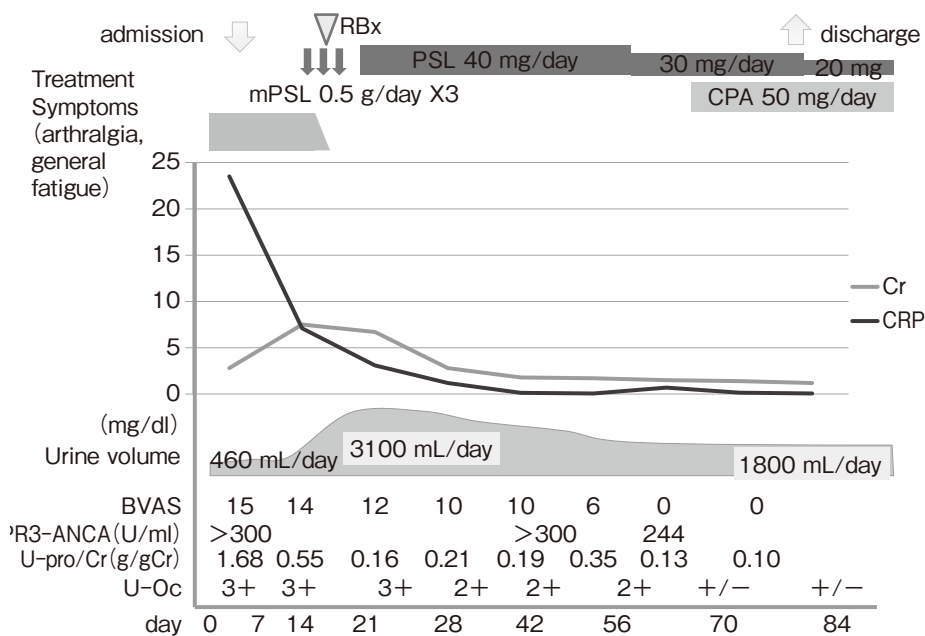


Fig. 4 Clinical course 2 (After admission)

を用いて分類するよう提唱している⁹⁾。

欧米に比し本邦では PR3-ANCA 陽性の GPA の頻度は低く、欧米の primary systemic vasculitis (MPA, GPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA) の新規年間発

症率は 100 万人当たり 10~20 例 (GPA 3~11, MPA 3~8, EGPA 1^{10~13)}) に対し、本邦では rheumatologists 中心の研究班からは非腎症も含んで GPA 2.3, MPA 13.8, EGPA 1 と報告¹⁴⁾されている。また、nephrologists を中心とした研究班

からも PR3 単独陽性率は欧米の 25~35% に対し 4.1% と
きわめて低く, RPGN に占める GPA の割合も 2.5% ときわ
めて低いと報告されている^{15,16)}。この差異については, 緯
度の差や HLA などの genetic background などが影響してい
るとの報告¹⁷⁾もある。

PR3-ANCA 陽性患者は MPO-ANCA に比し有意に若年
者, そして男性に多いとされ, 多くは上気道, 肺, 腎臓の
順で壊死性肉芽腫性血管炎を呈し RPGN を呈する。本例の
ごとく PR3-ANCA 単独陽性で腎限局型の血管炎所見を呈
し急性腎不全を呈する GPA は稀で, さらに腎組織像はほと
んどが壊死性半月体形成性糸球体腎炎のみであり, 腎に肉
芽腫を認める例はきわめて稀である。Bajema らは 157 例の
血管炎患者中 16 例に腎肉芽腫を認め, その内訳は GPA 7,
MPA 6, EPGA 2, idiopathic RPGN 1 で, そのほとんどに壊
死性半月体形成性腎炎も認め, ポウマン囊の破壊などによ
る periglomerular granuloma が多かったと報告⁵⁾している。
その GPA 7 例中, 4 例は上気道などに肉芽腫を認める全身
型であったが, 残り 3 例は記載がなく腎限局型かどうかは
不明であった。本例は, 壊死性半月体形成性糸球体も認め
たものの, 肉芽腫は腎の細動脈周囲に認める perivascular
granuloma であった点からもきわめて貴重と考えられた。
Lionaki は ANCA 陽性血管炎患者 502 例中 52 例にいずれか
の臓器に肉芽腫を認め, その ANCA の種類は 79% で PR3,
21% で MPO であったと報告³⁾し, PR3 という抗体特異性
が肉芽腫形成に関与していることを示した。

E, L 病変を伴わない稀な腎限局型 GPA の意味として,
上気道の肉芽腫が PR3 に対する抗体の過剰産生が mediate
している血管炎や, 局所の CD4(+)細胞の過剰反応が関与
しているとされているのに対し, 腎では傍糸球体性の肉芽
腫が多いことから, 半月体中の免疫グロブリンと C3 の混
合物などが関与する反応などが肉芽腫形成にかかわってい
ることなどが考えられている。最近では T 細胞とマクロ
ファージの役割も注目されてきている。このように, 激し
い壊死性半月体に関与した肉芽腫形成が考えられているも
の, 腎肉芽腫を有するコホートでも必ずしも厳しい予後
を予想させるものではないとの報告⁵⁾もあり, 症例も少な
くまではっきりしたことは不明である。

本邦では MPA に比べ頻度の低い GPA については, 再発,
予後をまとめた十分なデータがないため, 頻度の高い欧米
の報告をみると, PSL(1 mg/kg/day)+CY(2 mg/kg/day)内
服(PSL は漸減中止)で 158 例中 75% が完全寛解しており,
6 カ月~24 年の経過観察中に腎以外も含めて一度以上の再
発を認めたものは約 50% で, 40% の患者で寛解経過中も

PR3-ANCA が陰性化しなかったと報告¹⁸⁾している。Despu-
jol らは, 174 例の経過観察中, 5 年で 49% の再発を認め
たと報告¹⁹⁾しており, Lionaki は ANCA 陽性血管炎患者 502 例
の予後追跡で, PR3-ANCA は MPO-ANCA の 2 倍の再発を
認め, PR3-ANCA が再発の予測に有用であると報告³⁾して
おり, PR3-ANCA 陽性の GPA は完全寛解に至っても再発
率は高い。再発リスクについては, 多変量解析で心疾患の
存在, C-ANCA 陽性, 高齢などが報告¹⁹⁾されているがいま
だ不明である。再発時の症状は初発時より軽めであったと
報告¹⁹⁾されている。また, 寛解経過中も 40% が PR3-ANCA
は陰性化せず, 本例のように完全に陰性化せずに経過する
症例もある程度存在する。本例も, 再発後もステロイドパ
ルス+CY 療法で完全寛解に入ったものの, 2 年経過した現
在も PR3-ANCA は陰性化することなく弱陽性で経過して
おり, 注意深く経過観察中である。5 年生存率が 91
%¹⁸⁾であるとの報告からみて, 再発しても適切に治療にあ
たれば生命予後は期待できる。

結 語

本邦では頻度が少ない PR3-ANCA 陽性の GPA, そのな
かでも E, L 症状を伴わない稀な腎限局型で急性腎不全を
呈した GPA を経験した。腎臓内に壊死性半月体形成性糸球
体腎炎とともに傍血管性に肉芽腫性血管炎を認め腎限局型
も稀ながら存在することが示された。また, 前医から 9 年
間の経過を追跡でき, 臨床症状が PR3-ANCA と連動して
いた点でも貴重な症例と考えられた。

なお, C-ANCA の測定単位が平成 17 年に EU から U/mL に変更に
なっており本文では検査当時の単位で記載させていただいた。

本論文の要旨は第 52 回埼玉腎臓研究会(2012.5 月)および第 42 回日
本腎臓学会東部学術集会(2012.10 月新潟)で発表した。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

文 献

1. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hofman G, Jayne DR, Jennette JC, Lallenberg CG, Luqmani R, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Specks U, Watts R. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): An alternative name for Wegener's granulomatosis. A joint proposal of American College of Rheumatology, the American society of nephrology, and the European league against rheumatism. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 863-864.
2. Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit

- besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. Beitr Pathol Anat Allg Pathol 1939. 10236-38.
3. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides : the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. Arthritis Rheum 2012 ; 64(10) : 3452-3462.
 4. Nossent H, Koldingsnes W. Renal granuloma and glomerulonephritis in Wegener's granulomatosis. J Rheumatol 2001 ; 28 : 878-879.
 5. Bajema IM, Hagen EC, Ferrario F, Waldherr R, Noel LH, Hermans J, van der Woude FJ, Brujin J. Renal glomerulomatosis in systemic vasculitis. Clin Nephrol 1997 ; 48 : 16-21.
 6. Harabuchi Y, Kishibe K, Komabayashi Y. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in the upper respiratory tract seen by otolaryngologists in Japan. Clin Exp Nephrol 2013 ; 17 : 663-666.
 7. Viero RM, Cavello Y. Granulomatous interstitial nephritis. Hum Pathol 1995 ; 26 : 1347-1353.
 8. 松尾清一, 山縣邦弘. 急速進行性糸球体腎炎診療ガイド Q & A. 東京 : 診断と治療社, 2011.
 9. Watts R, Lane S, Hanslik T, Haser T, Hellmich B, Koldingsnes W, Mahr A, Segelmark M, Cohen-Tervaert JW, Scott D. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. Ann Rheum Dis 2007 ; 66(2) : 222-227.
 10. Watts RA, Lane SE, Scott DG, Koldings W, Nossent H, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Bentham GA. Epidemiology of vasculitis in Europe. Ann Rheum Dis 2001 ; 60 : 1156-1157.
 11. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis : a ten-year study in the United Kingdom. Arthritis Rheum 2000 ; 43 : 414-419.
 12. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years : Results from German vasculitis register. Arthritis Rheum 2005 ; 53 : 93-99.
 13. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain : Implication of the Chapel Hill Consensus Conference Definitions. Arthritis Rheum 2003 ; 49 : 388-393.
 14. 松本美富士, 小林茂人, 橋本博史, 他. 日本における難治性血管炎の全国疫学調査. In : 厚生省特定疾患に関する疫学調査研究班, 1998 年度研究報告書. 1998 : 15-23.
 15. 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫, 他(急速進行性腎炎診療指針作成合同委員会). 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎会誌 2002 ; 44 : 55-83.
 16. 山縣邦弘, 小山哲夫. ANCA 関連腎炎の概念と定義 疫学. 長澤俊彦(編)新しい診断と治療の ABC. 31 ANCA 関連腎炎(最新医学別冊). 東京 : 最新医学社, 2005 : 15-23.
 17. Kobayashi S, Fujimoto S. Epidemiology of vasculitides : differences between Japan, Europe and North America. Clin Exp Nephrol 2013 ; 17 : 611-614.
 18. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener granulomatosis : An analysis 158 patients. Ann Intern Med 1992 ; 116 : 488-498.
 19. Despujol CPD, Pouchot J, Pagnoux C, Coste J, Guillemin J. Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. Rheumatology 2010 ; 49 : 2181-2190.

Clinical and Experimental Nephrology

Volume 18 · Number 4 · August 2014

GUIDELINE

Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome

T. Igarashi · S. Ito · M. Sako · A. Saitoh · H. Hataya · M. Mizuguchi · T. Morishima · K. Ohnishi · N. Kawamura · H. Kitayama · A. Ashida · S. Kaname · H. Taneichi · J. Tang · M. Ohnishi · Study group for establishing guidelines for the diagnosis and therapy of hemolytic uremic syndrome 525

REVIEW ARTICLES

Dynamic regulation and dysregulation of the water channel aquaporin-2: a common cause of and promising therapeutic target for water balance disorders

Y. Noda 558

Progressive renal decline as the major feature of diabetic nephropathy in type 1 diabetes

A.S. Krolewski · T. Gohda · M.A. Niewczas 571

Macrophage-mediated glucolipotoxicity via myeloid-related protein 8/toll-like receptor 4 signaling in diabetic nephropathy

T. Kuwabara · K. Mori · M. Mukoyama · M. Kasahara · H. Yokoi · K. Nakao 584

ORIGINAL ARTICLES

Experimental Investigation:

Renin inhibition ameliorates renal damage through prominent suppression of both angiotensin I and II in human renin angiotensinogen transgenic mice with high salt loading

S. Yoshida · K. Ishizawa · N. Ayuzawa · K. Ueda · M. Takeuchi · W. Kawarazaki · T. Fujita · M. Nagase 593

Clinical Investigations:

Classification of human immunodeficiency virus-infected patients with chronic kidney disease using a combination of proteinuria and estimated glomerular filtration rate

N. Yanagisawa · T. Muramatsu · Y. Yamamoto · K. Tsuchiya · K. Nitta · A. Ajisawa · K. Fukutake · M. Ando 600

Estimated glomerular filtration rate and daily amount of urinary protein predict the clinical remission rate of tonsillectomy plus steroid pulse therapy for IgA nephropathy

K. Suzuki · N. Miura · H. Imai 606

Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes

T. Wada · M. Haneda · K. Furuichi · T. Babazono · H. Yokoyama · K. Iseki · S. Araki · T. Ninomiya · S. Hara · Y. Suzuki · M. Iwano · E. Kusano · T. Moriya · H. Satoh · H. Nakamura · M. Shimizu · T. Toyama · A. Hara · H. Makino · The Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan 613

Erratum 621

Immediate and long-term high levels of plasma homocysteine after extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with renal stone disease

E. Demir · V. Izol · I.A. Aridogan · S. Paydas · Z. Tansug · U. Erken 623

Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease

O. Uemura · T. Nagai · K. Ishikura · S. Ito · H. Hataya · Y. Gotoh · N. Fujita · Y. Akioka · T. Kaneko · M. Honda 626

Efficacy and safety of darbepoetin alfa for anemia in children with chronic kidney disease: a multicenter prospective study in Japan

M. Hattori · O. Uemura · H. Hataya · S. Ito · M. Hisano · T. Ohta · S. Fujinaga · T. Kise · Y. Gotoh · A. Matsunaga · N. Ito · T. Akizawa · The KRN321 Pediatric Study Group 634

Increased urinary angiotensinogen is an effective marker of chronic renal impairment in very low birth weight children

N. Nishizaki · D. Hirano · Y. Nishizaki · S. Fujinaga · S. Nagata · Y. Ohtomo · K. Kaneko · T. Shimizu 642

A 10-year retrospective cohort study on the risk factors for peritoneal dialysis-related peritonitis: a single-center study at Tokai University Hospital

M. Nishina · H. Yanagi · T. Kakuta · M. Endoh · M. Fukagawa · A. Takagi 649

Contents continued on next page

Tolvaptan increases urine and ultrafiltration volume for patients with oliguria undergoing peritoneal dialysis

T. Iwahori · M. Esaki · H. Hinoue · S. Esaki · Y. Esaki 655

Association between warfarin use and incidence of ischemic stroke in Japanese hemodialysis patients with chronic sustained atrial fibrillation: a prospective cohort study

M. Wakasugi · J.J. Kazama · A. Tokumoto · K. Suzuki · S. Kageyama · K. Ohya · Y. Miura · M. Kawachi · T. Takata · M. Nagai · M. Ohya · K. Kutsuwada · H. Okajima · I. Ei · S. Takahashi · I. Narita 662

LETTER TO THE EDITOR

An unusual case of posterior nutcracker syndrome

A. Granata · A. Clementi · F. Floccari · L. Di Lullo · A. Basile 670

IMAGES IN NEPHROLOGY

Arterial aneurysms: autosomal dominant polycystic kidney disease, Marfan syndrome or both?

E. Riccio · S. Migliaccio · M. Santangelo · A. Pisani 672

Loculated fluid collections evidenced by peritoneal scintigraphy

G. Argentino · E. Riccio · L. Celentano · B. Memoli 674

Postoperative renal artery thrombosis

A. Inaba · M. Karim 676

Further articles can be found at <http://link.springer.com>

Indexed in *PubMed/MEDLINE, EMBASE, Current Contents/Clinical Medicine* and *Science Citation Index Expanded*

Instructions for Authors for *Clin Exp Nephrol* are available at www.springer.com/10157